

**Е.В. Николаева, Т.С. Быстрицкая,  
С.С. Целуйко**

ГБОУ ВПО «Амурская ГМА»  
Минздрава России  
г. Благовещенск

### **ИНФЕКЦИОННЫЙ ФАКТОР В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Частота выявления моно- и микст-хламидийной инфекции у беременных достигает 30-40% (Прилепская В.Н., 2007; Сидорова И.С., Белопольская Х.А., 2012). Половые инфекции имеют первостепенное значение в развитии угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности (ХПН) и внутриутробного инфицирования (Wynn J.L., 2010; Хрянин А.А., Андреева И.В., 2012). Частота ХПН у беременных с половыми инфекциями достигает 60% (Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. 2008; Стрижаков А.Н. 2010). Инфекционные заболевания хламидийной этиологии развиваются у 20,5% детей младенческого возраста (Капустина Т.А., Белова Е.В., 2007; Зубков В.В., Рюмина И.И., 2012).

Внутриутробное развитие плода и здоровье новорожденного определяется состоянием фе-

топлацентарной системы. При всех вариантах инфицирования отмечается высокая частота поражения тканей последа с картиной хронического воспаления в плаценте и внеплацентарных оболочках (Mestan K. 2009; Buhimschi C.S., 2009; Стрижаков А.Н., 2012). При проведении электронной микроскопии выявлены тельца хламидий, вирусов и микоплазм в тканях последа, что подтверждает трансплацентарный путь передачи инфекции от матери к плоду.

По данным Всемирной организации здравоохранения, 40-60% детей, родившихся у женщин с половыми инфекциями, инфицируются, и у большинства из них развиваются инфекционно-воспалительные заболевания в неонатальном или младенческом возрасте (Горбунов Е.Ф., Цинзерлинг В.А., 2007; Евсюкова И.И., 2010). Исследование морфофункциональной и гистохимической структуры плаценты у матерей с половыми инфекциями является одним из обоснованных методологических подходов в проблеме внутриутробных инфекций.

Цель исследования: изучить роль моно- и микст-хламидийной инфекции в развитии хронической плацентарной недостаточности для совершенствования диагностики внутриутробного инфицирования.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено комплексное обследование 100 женщин в третьем триместре беременности с урогенитальным хламидиозом и ассоциированными с ним инфекциями (основная группа). Группу сравнения составили 20 беременных женщин, у которых половые инфекции выявлены не были.

В зависимости от микробных ассоциаций, основная группа была разделена на подгруппы:

## **РЕЗЮМЕ**

Обследовано 100 женщин в третьем триместре беременности с урогенитальным хламидиозом и ассоциированными с ним инфекциями (основная группа). Группу сравнения составили 20 беременных женщин, у которых половые инфекции выявлены не были.

У женщин с моно- и микст-хламидийной инфекцией осложнения беременности встречаются в 3,7 раза чаще, чем у женщин без половых инфекций. В структуре осложнений преобладают угроза прерывания в 70,0%, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) в 84,0% случаев. Компенсированная форма ХПН составила 68%, субкомпенсированная 6%, без половых инфекций 25% и только компенсированная ( $p < 0,001$ ). Морфофункциональные критерии ХПН при хламидийной инфекции: утолщение стенок сосудов и сужение их просвета, образование сладжей эритроцитов и отек эндотелия, задержка созревания ворсин хориона. Этиологическим фактором ХПН является *Ch. trachomatis*, которая находится в синцитиотрофобласте, строме ворсин и выявляется в различных стадиях развития, что свидетельствует о поддержании инфекционного процесса.

Патологическое влияние *Ch. trachomatis* на структуры плаценты проявляется инволютивно-дистрофическими изменениями, гибелью синцитиотрофобласта и отложением фибриноида. Запускаются иммунопатологические реакции, которые приводят к разрушению мембран синцитиотрофобласта, повреждению базальных мембран плацентарного барьера, что проявляется плацентарной недостаточностью и создает условия для проникновения инфекционного агента через плаценту.

**Ключевые слова:** беременность, плацентарная недостаточность, половые инфекции.

у 23 женщин диагностирована монохламидийная инфекция (подгруппа 1), у 77 хламидийная инфекция, ассоциированная с другими видами инфекции, в том числе: у 28 беременных – с вирусной, семейства Herpesviridae – вирус герпеса (I и II серотипов), цитомегаловирус (подгруппа 2), у 28 – с уреоплазмозом, микоплазмозом, трихомонадозом, условно-патогенными микроорганизмами, включая дрожжеподобные грибы рода *Candida* (подгруппа 3), у 21 беременной – хламидийная инфекция в сочетании с 3 и более половыми инфекциями (подгруппа 4).

Всем беременным проводили клинические и специальные методы исследования согласно региональным стандартам. У 57 матерей основной группы и у 17 группы сравнения было проведено иммуногистохимическое исследование тканей плаценты. У всех матерей основной группы – патоморфологическое исследование последа.

Верификация хламидийной инфекции и микробных ассоциаций проводилась с помощью ИФА, ПИФ, ПЦР-диагностики. Для ИФА использовали тест-системы для определения антихламидийных иммуноглобулинов классов G и M против хламидий «ХламиБест-IgG-стрип» и «ХламиБест-IgM-стрип» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). ПИФ проводилась с использованием диагностического набора «РекомбиСлайд Хламидия» научно-производственной фирмы «ЛАБдиагностика» (г. Москва). ПЦР-диагностику проводили с помощью сертифицированных стандартных наборов реактивов научно-производственной фирмы «Литех» (г. Москва).

Содержимое влагалища, цервикального канала и уретры исследовали бактериоскопически и бактериологически. В оценке биоценоза влага-

лищного содержимого использована классификация Е.Ф. Кира (1995).

Ультразвуковую эхографию проводили в 32–34 недели беременности при помощи ультразвукового диагностического прибора LOGIQ 400, GE Medical Systems. Состояние фетоплацентарной системы оценивали на основании результатов эхографического исследования по балльной шкале, предложенной И.С. Сидоровой, И.О. Макаровым (2000).

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. №226.

Патоморфологическое исследование плаценты проводили на полутонких срезах, окрашенных по общегистологической методике гематоксилином Бемеера – эозином, по Ван Гизону и ШИК-реактивом. Для иммуногистохимического выявления хламидий использовали Конферм G антивидовой конъюгат производства научно-производственного объединения «Биомед» (г. Пермь). Микроскопирование и фотографирование осуществлялось на фотомикроскопе Microphot-FXA (NIKON, Япония) при увеличениях X 25, 50, 150, 250 (иммерсия).

Математическую обработку данных проводили по общепринятым методам вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel и пакета прикладных математических программ Statistica 7.0.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Средний возраст беременных с моно- и

## **INFECTIOUS FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY**

E.V. Nikolaeva, T.S. Bystritskaya, S.S. Tseluyko

### **ABSTRACT**

100 women in the third trimester of pregnancy with urogenital chlamydiosis and associated infections (study group) are examined. The comparison group consisted of 20 pregnant women without genital infections. In women with mono- and mixed-chlamydial infections pregnancy complications occur in 3,7 times more likely than in those without genital infections. In the structure of complications the threat of termination prevails in (70.0%), chronic placental failure in (84.0%). CPF in the compensation form was 68%, 6% in the subcompensation form, without genital infections - 25% in the compensation form only ( $p < 0,001$ ). Morphological functional criteria of chronic renal failure with chlamydial infection: a thickening of vessel walls and narrowing of their lumen, the formation of sludge of erythrocytes and swelling of the endothelium, delayed maturation of chorionic villi. Etiologic factor in chronic placental failure is *Ch. trachomatis*, which is in syncytiotrophoblast, villous stroma, and is detected in various stages of development, indicating the maintenance of infection. Pathological effect of *Ch. trachomatis* on the structure of the placenta appears in the form of involutive, degenerative changes, the death of syncytiotrophoblast and deposition of fibrinoid. Immunopathological reactions appear that lead to the destruction of the membranes syncytiotrophoblast, the damage of the basal membranes of the placental barrier, which is manifested as placental insufficiency and creates the conditions for entry of an infectious agent through the placenta.

**Key words:** pregnancy, placental insufficiency, genital infections.

микст-хламидийной инфекцией составил  $24,9 \pm 0,58$  лет. Состояли в браке 44% женщин, каждая третья женщина с половыми инфекциями имела случайные половые контакты. Важно отметить, что начало половой жизни до 18 лет отмечали 73% женщин с моно- и микст-хламидийной инфекцией ( $p < 0,05$ ). Нарушение менструальной функции в периоде полового созревания и в раннем репродуктивном периоде встречалось у 24% женщин с половыми инфекциями ( $p < 0,05$ ). На наличие в анамнезе половых инфекций указывали 37% беременных основной группы. Гинекологические заболевания в анамнезе в 3 раза чаще отмечались у женщин с моно- и микст-хламидийной инфекцией ( $p < 0,001$ ). В структуре заболеваний в основной группе преобладали фоновые заболевания шейки матки (34,0%) и хронические воспалительные заболевания придатков матки (20,0%).

Из 70 повторно беременных женщин с моно- и микст-хламидийной инфекцией у 47 первая беременность закончилась медицинским абортom, в группе сравнения – у 5 женщин из 20 обследованных ( $p > 0,05$ ). Самопроизвольные аборты в анамнезе в первом триместре беременности отмечала каждая третья женщина основной группы, в группе сравнения – реже ( $p < 0,001$ ).

Нами отмечена высокая частота экстрагенитальных заболеваний у женщин с моно- и микст-хламидийной инфекцией, наибольшее число – при сочетании хламидийной инфекции с вирусной. В структуре заболеваний преобладал хронический пиелонефрит, наибольшая частота которого (66,7%) была отмечена при сочетании трех и более половых инфекций.

Частота осложнений настоящей беременности у женщин с половыми инфекциями составила 322, в группе сравнения – 85 на 100 случаев. Наиболее частыми осложнениями явились угроза прерывания беременности (70,0%), ХПН и хроническая внутриутробная гипоксия (ХВУГ) (по 84,0%) ( $p < 0,001$ ). Нарушение функций амниальных оболочек диагностировано только у беременных с половыми инфекциями в 37% случаев. Маловодие и многоводие встречались одинаково часто. Наибольшее число осложнений выявлено у беременных с хламидийно-вирусной инфекцией.

Из 100 беременных с моно- и микст-хламидийной инфекцией ХПН была диагностирована у 84 ( $p < 0,001$ ). Компенсированная форма ХПН (4 балла) диагностирована у 78 беременных с половыми инфекциями, в группе сравнения – у 5 ( $p < 0,001$ ). Субкомпенсированная ХПН (3 балла) отмечалась у 6% женщин основной группы. Декомпенсированной и критической форм ХПН у

обследованных беременных обеих групп выявлено не было, что свидетельствует об активности компенсаторно-приспособительных механизмов фетоплацентарной системы.

У всех беременных с половыми инфекциями ХПН проявлялась ХВУГ, об этом свидетельствовало снижение мышечного тонуса и повышение двигательной активности плода. У каждой 10 беременной с половыми инфекциями была задержка роста плода (ЗРП). Симметричная и асимметричная формы ЗРП встречались одинаково часто. Было отмечено, что из 6 женщин с признаками ХПН в стадии субкомпенсации у 5 женщин отмечалась симметричная форма ЗРП в сочетании с маловодием, что указывает на длительное внутриутробное страдание плода. При сочетании хламидийной инфекции с другими половыми инфекциями ХПН в стадии субкомпенсации была диагностирована в 2,5 раза чаще, чем при монохламидийной и хламидийно-вирусной инфекциях.

Частота осложнений в родах в основной группе составила 55%, в группе сравнения 15% ( $p < 0,001$ ). Наиболее частое осложнение – преждевременный разрыв плодных оболочек (21%;  $p < 0,05$ ). Преждевременные роды составили 13%, все они начались с преждевременного разрыва плодных оболочек. При моно- и микст-хламидийной инфекции наиболее частым путем инфицирования является восходящий: возбудитель проникает в амниотическую полость, развивается хориоамнионит [8,17,19]. При микроскопическом исследовании амниальных оболочек отмечаются воспалительная инфильтрация, некроз амниального эпителия, которые в 70,0%-100% приводят к преждевременному разрыву плодных оболочек [10, 21]. Аномалии родовой деятельности имели место у каждой 7 роженицы с моно- и микст-хламидийной инфекцией, что в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения. Согласно исследованиям других авторов, аномалии родовой деятельности у женщин с половыми инфекциями встречаются в 1,5 раза чаще и развиваются в связи с нарушением эндокринной функции плаценты вследствие плацентарной недостаточности (Сидорова И.С., Билявская О.С., 2008). У беременных 4 подгруппы основной группы осложнения в родах встречались чаще, чем при монохламидийной инфекции и других ассоциациях ( $p < 0,001$ ).

У беременных с половыми инфекциями 4 новорожденных родились в состоянии асфиксии тяжелой степени, из них 3 – у женщин с хламидийно-вирусной инфекцией и 1 – при ассоциации хламидийной инфекции с другими половыми инфекциями. Средняя масса тела новорожденных у матерей с половыми инфекциями состави-

ла  $3198,18 \pm 51,83$  грамм, что ниже, чем в группе сравнения ( $3384,18 \pm 69,23$  грамм;  $p < 0,05$ ). Отмечено, что каждый третий новорожденный с массой тела менее 3000 грамм рожден матерью с хламидийно-вирусной инфекцией.

В результате исследования полутонких срезов тканей плаценты установлена задержка созревания ворсин, что выражалось в утолщении синцитиотрофобласта, появлении элементов эмбрионального кроветворения и клеток цитотрофобласта, обнаружены многочисленные нефункционирующие синцитиальные узлы с отложением фибриноида и замуровыванием ворсин, что свидетельствует о нарушении трофической функции плаценты и характерно для ХПН (рис. 1А).

Задержка созревания ворсин сочеталась с сосудистыми нарушениями в виде утолщения сосудистой стенки, сужения просвета сосудов с образованием сладжей эритроцитов и отека эндотелия с лейкоцитарной инфильтрацией. Это свидетельствует о нарушении маточно-плацентарного кровотока, является одним из патогенетических механизмов развития ХПН и, возможно, следствием васкулита хламидийной этиологии (рис. 1Б).

При хламидийном поражении плаценты в строме крупных ворсин отмечено накопление гликозаминогликанов (ГАГ), что отражает увеличение проницаемости плацентарного барьера, в том числе и для инфекционных агентов. Особенно интенсивная реакция отмечалась в ворсинах с увеличенным содержанием коллагена IV типа и окруженных фибриноидом (рис. 2). Согласно данным А.П. Милованова (1999), накопление в плаценте коллагена IV типа свидетельствует о склеротических изменениях, которые являются исходом острого или хронического антенатального воспаления и составляют морфологическую структуру ХПН.

Полученные нами данные подтверждают, что в генезе плацентарной недостаточности при хламидийной инфекции участвуют не только воспалительные изменения в плаценте, но и нарушение микроциркуляции, что приводит к снижению плацентарного кровотока.

Иммуноморфологическая характеристика полутонких срезов плаценты у беременных с хламидийной инфекцией свидетельствует о патологическом влиянии *Ch. trachomatis* на фето-плацентарную систему. Комплексы пероксидаза-хламидии выявлены в синцитиальных почках (рис. 3) и в просвете кровеносных сосудов (рис. 4), что позволяет предполагать гематогенный путь передачи инфекции от матери к плоду.

Обнаружены различные стадии развития

хламидий. Некоторые ретикулярные тельца были способны к почкованию и образованию промежуточных L-форм. Наряду с ретикулярными тельцами хламидий встречались элементарные тельца, которые способны заражать здоровые клетки и поддерживать популяцию возбудителя.

Следовательно, патологическое влияние *Ch. trachomatis* на структуры плаценты проявляется инволютивно-дистрофическими изменениями, гибелью синцитиотрофобласта и отложением фибриноида. Под влиянием инфекционного агента запускаются иммунопатологические реакции, которые приводят к разрушению мембран синцитиотрофобласта, повреждению базальных мембран плацентарного барьера, что проявляется плацентарной недостаточностью и создает условия для проникновения инфекционного агента.

### Выводы

1. У женщин с моно- и микст-хламидийной инфекцией осложнения беременности встречаются в 3,7 раза чаще, чем без половых инфекций. В структуре осложнений преобладают угроза прерывания беременности и ХПН. Преждевременные роды составляют 13,0%. При хламидийно-вирусной инфекции эти осложнения отмечаются чаще.

2. ХПН наиболее часто встречается при микст-инфекции – в 95% случаев. При монохламидийной инфекции – у 69,6% обследованных беременных.

3. Морфофункциональные критерии ХПН при хламидийной инфекции следующие: утолщение стенок сосудов и сужение их просвета, образование сладжей эритроцитов и отек эндотелия, задержка созревания ворсин хориона. Нарушается проницаемость плацентарного барьера за счет накопления кислых ГАГ, что увеличивает риск внутриутробного инфицирования.

4. *Ch. trachomatis*, которая находится в синцитиотрофобласте, строме ворсин в различных стадиях развития, является этиологическим фактором ХПН и имеет значение в процессе внутриутробного инфицирования.

### Литература

1. Быстрицкая Т.С. Плацентарная недостаточность. Благовещенск, 2010. 136 с.
2. Горбунов Е.Ф., Цинзерлинг В.А., Семенов Н.В. Характеристика перинатальных поражений внутренних органов, вызванных *Ch. trachomatis* Архив патологии, 2007. № 3. С. 33–36.
3. Евсюкова И.И., Арутюнян А.В., Додхоев Д.С. и др. Механизмы задержки внутриутробного развития ЦНС ребенка при хронической плацентарной недостаточности. Журн. акуш. и жен. болезней. 2010. №59 (4). С. 39–45.
4. Зубков В.В., Рюмина И.И., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний но-

ворожденных при плацентарной недостаточности // Акуш. и гинек. 2012. №3. С. 65–70.

5. Капустина Т. А., Белова Е. В., Манчук В. Т., Кин Т. И. Инфицированность хламидиями у детей с хроническими заболеваниями носоглотки и придаточных пазух носа // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 6. С. 65–66.

6. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц // Рос. вестн. акуш.-гин. 2008. № 5. С. 87–95.

7. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Особенности кислородного обмена между матерью и плодом при рецидиве герпес-вирусной инфекции в третьем триместре гестации. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. Выпуск 51, 2014. С. 86–91.

8. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей, М.: Медицина, 1999. 448 с.

9. Прилепская В.Н., Быковская О.В. Уреаплазменная инфекция в акушерстве и гинекологии – современный взгляд на проблему. // Акуш. и гин. 2007; 2: 21–23.

10. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Эффективность профилактики преждевременных родов // Акуш. и гин. 2013. №3. С. 48–53

11. Сидорова И.С., Белопольская Х.А. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин. // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2012. № 4. С. 4–10.

12. Сидорова И.С., Билявская О.С. Использование гинипрала для коррекции гипертонической дисфункции сократительной деятельности матки. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. №2. С. 80–84.

13. Стрижаков А.Н. и др. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2010. Т. 9. № 2. С. 5–11.

14. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. // Акуш. и гин. 2012. №3. С. 20–25.

15. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика тяжелых форм плацентарной недостаточности. // Акуш. и гин. 2012. №1. С. 35–42.

16. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб: Санкт-Петербург. 2002. 325 с.

17. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. // Virol. J. 2009. Vol. 6. P. 40–44.

18. Buhimschi C.S., Dulay A.T., Abdel-Razeq S., Zhao G., Lee S., Hodgson E.J. et al. Fetal inflammatory response in women with proteomic biomarkers characteristic of intra-amniotic inflammation and preterm birth. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2009; 116(2): 257–67.

19. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (8): CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058.pub2.

20. Mestan K., Yu Y., Thorsen P., Skogstrand K., Matoba N., Liu X. et al. Cord blood biomarkers of the fetal inflammatory response.

J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2009; 22(5): 379–87.

21. Perrone G, Anceschi MM, Capri O. et al. Maternal C-reactive protein at hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes. Gynecol Obstet Invest. 2012; 74(2): 95–9. Epub 2012 Jun 15.

22. Wynn J.L., Wong H.R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. Clin. Perinatol. 2010; 37(2): 439–79.

### Координаты для связи

Николаева Елена Владимировна, кандидат мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО АГМА МР. E-mail: boni\_21@mail.ru

Быстрицкая Тамара Сергеевна, доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО АГМА МР. E-mail: bystritskaya@mail.ru

Целуйко Сергей Семенович, доктор мед. наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе ГБОУ ВПО АГМА МР. E-mail: agma@nm.ru

Почтовый адрес ГБОУ ВПО «Амурская ГМА» Минздрава России: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

Рисунки на цветной вкладке.